Aus dem Bakteriologischen Institut Warthausen/Württemberg
Direktor: Professor Dr. Adolf Meyn

LANE MEDICAL LIBRARY
FEB 17 1956

Kann die Tuberkulinempfindlichkeit auch durch apathogene Mycobakterien erzeugt werden?

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Veterinär-Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Hochschule zu Gießen/Lahn

Vorgelegt von
Hans Müller
approb. Tierarzt aus Bissingen/Teck

GIESSEN 1954

Aus dem Bakteriologischen Institut Warthausen/Württemberg
Direktor: Professor Dr. Adolf Meyn

Kann die Tuberkulinempfindlichkeit auch durch apathogene Mycobakterien erzeugt werden?

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Veterinär-Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Hochschule zu Gießen/Lahn

Vorgelegt von
Hans Müller
approb. Tierarzt aus Bissingen/Teck

GIESSEN 1954

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153518_0169

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. Einleitung 5

II. Tuberkulin und Tuberkulinempfindlichkeit 6

III. Die unspezifischen Tuberkulinreaktionen 7

IV. Die apathogenen Mycobakterien 10

A. Systematik und Vorkommen 10

B. Die Unterscheidung der apathogenen Mycobakterien von Tuberkelbakterien 11

C. Der Einfluß apathogener Mycobakterienarten auf die Tuberkulinempfindlichkeit 12

V. Kann die Tuberkulinempfindlichkeit auch durch apathogene Mycobakterien erzeugt werden?

Eigene Untersuchungen 13

A. Kleintierversuche 13

Vorversuch 13

Hauptversuch 16

1. Infektion mit Mycobakterium phlei 17

2. Infektion mit Mycobakterium lacticola 19

3. Zusammenfassung der Ergebnisse 20

B. Großtierversuch

1. Untersuchungstechnik 21

2. Die Ergebnisse der Tuberkulinproben bei den vorbehandelten Tieren 24

3. Die Ergebnisse der Tuberkulinproben bei den nicht vorbehandelten Tieren 25

4. Besprechung der Untersuchungsergebnisse 25

5. Zusammenfassung der Ergebnisse 26

VI. Schlußzusammenfassung 27

VII. Schrifttum 28

VIII. Lebenslauf 30

I. Einleitung

Seit einigen Jahren wird in Deutschland die Tuberkulosebekämpfung beim Rinde unter Berücksichtigung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse durchgeführt. In dem neuen Bekämpfungsverfahren spielt die Tuberkulinprobe eine besondere diagnostische Rolle. Trotz der nachweislich hohen Zuverlässigkeit der Tuberkulinprobe treten aber mitunter bei ihrer Anwendung doch auch Fehlresultate auf. In einem Teil der Fälle handelt es sich dabei um zweifelhafte oder positive Tuberkulinreaktionen bei nicht tuberkulösen Tieren, die durch Infektionen mit den Tuberkelbakterien nahestehenden Mycobakterienarten verursacht werden. Solche unspezifischen Reaktionen können durch Menschentuberkelbakterien, Geflügeltuberkelbakterien und durch die Erreger der Dermatitis nodosa hervorgerufen werden. Die Frage, ob auch apathogene Mycobakterienarten am Zustandekommen unspezifischer Tuberkulinreaktionen beteiligt sind, ist noch umstritten.

Herr Professor Dr. Meyn hat mich deshalb im Einvernehmen mit Herrn Professor Dr. Roots, Gießen, beauftragt, diese Frage sowohl an experimentell infizierten kleinen Versuchstieren als auch an experimentell infizierten Rindern zu untersuchen.

II. Tuberkulin und Tuberkulinempfindlichkeit

Das Tuberkulin entsteht beim Zerfall toter Tuberkelbakterien und wird aus dem Filtrat von flüssigen Tuberkelbakterienkulturen gewonnen. Es besitzt nur im tuberkulösen Organismus eine spezifische, biologische Wirksamkeit. Neben einem Eiweißkomplex, dem Tuberkulo-Protein, enthält das Tuberkulin noch geringe Mengen von Nukleinsäure und Polysacchariden. Für die biologische Wirksamkeit eines Tuberkulins sind aber in erster Linie die Tuberkuloproteine verantwortlich, deren Molekulargewicht nach Green zwischen 16 000 und 32 000 liegen soll. Die handelsüblichen Tuberkuline besitzen nicht die Eigenschaften eines Vollantigens, d. h. sie können in einem tuberkulosefreien Organismus keine Überempfindlichkeit hervorrufen. Andererseits ist das Tuberkulin aber doch in der Lage, mit in einem tuberkulösen Körper vorhandenen Antikörpern eine allergische Reaktion auszulösen. Man bezeichnet deshalb die tuberkulinwirksame Substanz auch als Halbantigen oder kurz als Hapten. Letterer hat dies auch experimentell bewiesen, denn er konnte durch Anlagerung der Tuberkuline an Aluminiumhydroxyd ein Vollantigen erzeugen, das die gleichen sensibilisierenden Eigenschaften besaß wie die Tuberkelbakterien selbst.

Die *Tuberkulinempfindlichkeit* ist nach Meyn eine Eigenschaft, die sich im allgemeinen der Organismus nur im Laufe einer tuberkulösen Infektion erwirbt. Sie tritt beim Rinde nach einer präallergischen Phase von durchschnittlich 4—6 Wochen Dauer auf. Jedes einmal positiv reagierende Tier behält i. d. R. seine positive Reaktion. Sie ist allerdings in ihrer Deutlichkeit gewissen Schwankungen unterworfen. Nach Andres verläuft die Tuberkulinempfindlichkeit unter dem Bild einer steil ansteigenden und langsam abfallenden Kurve. Man findet bei frischen Neuinfektionen meistens Tuberkulin-Hautreaktionen mit großen Umfangsvermehrungen und heftigen Entzündungssymptomen, die häufig noch mit Nekrosen verbunden sind. Mit zunehmendem Alter der tuberkulösen Prozesse nimmt die Stärke der Tuberkulinempfindlichkeit im allgemeinen langsam ab. Dennoch können machmal aber auch noch sehr heftige Reaktionen vorkommen. Andererseits kann die Tuberkulinempfindlichkeit bei einer tuberkulösen Niederbruchsform aber auch völlig verschwinden.

Von verschiedenen Autoren wurde auch über den desensibilisierenden Einfluß von wiederholten Tuberkulinproben berichtet. Roots und Haupt sowie Hasler und Andres wiesen daraufhin, daß durch wiederholte, im Abstand von 3—7 Tagen durchgeführte Tuberkulinhautproben eine positive Tuberkulinreaktion abgeschwächt werden kann. Zu einem vollständigen Verschwinden der Tuberkulinempfindlichkeit soll es allerdings nicht kommen. Dagegen hemmen aber vorangegangene subkutane und intravenöse Injektionen von Tuberkulin den Reaktionsablauf so stark, daß negative Tuberkulinhautreaktionen vorgetäuscht werden können (Meyn, Schäfer).

Zum Verschwinden der positiven Reaktion kann es nach einer vollständigen Abheilung der tuberkulösen Herde kommen. Nach Meyn und Andres konnten beim Rinde aber bisher, im Gegensatz zum Menschen, solche Abheilungen

noch nicht mit Sicherheit beobachtet werden. Andres weist auch mit Nachdruck daraufhin, daß eine einzelne Tuberkulinprobe bei negativem Ausfall nicht mit aller Sicherheit aussagen kann, ob ein Tier frei von Tuberkulose ist. Erst wenn wiederholte Tuberkulinproben negative Resultate gezeigt haben und das Tier zudem in einer tuberkulosefreien Umgebung lebt, gewinnt die negative Tuberkulinprobe ihre größte Sicherheit.

Tritt eine positive Tuberkulinreaktion auf, dann kann, wenn bei den reagierenden Tieren die Möglichkeit einer Ansteckung mit Rindertuberkelbakterien hinreichend gegeben ist, praktisch mit Sicherheit auf das Vorliegen von boviner Tuberkulose geschlossen werden. Ist jedoch die Möglichkeit der Ansteckung mit Rindertuberkelbakterien nicht offensichtlich, dann muß geklärt werden, durch welche Einflüsse die positive Reaktion verursacht wurde. Solche z. T. als unspezifisch anzusehende Reaktionen kommen in tuberkulosefreien Beständen und Gebieten vor und spielen überall wo die Rindertuberkulose bereits ausgemerzt wurde, eine nicht unbedeutende Rolle. Sie treten nach Lauterbach bei ca. 3 % der Tiere aus tuberkulosefreien Beständen auf.

III. Die unspezifischen Tuberkulinreaktionen

Mit dem Begriff der unspezifischen Tuberkulinreaktionen werden im Sinne der Tiertuberkulose alle zweifelhaften oder positiven Tuberkulinreaktionen zusammengefaßt, die bei nachweislich tuberkulosefreien Tieren vorkommen. Sie entstehen einerseits dadurch, daß die Tuberkulinreaktion eine Gruppenreaktion auf mehrere Mycobakterienarten darstellt, sie können andererseits aber auch durch eine allgemein bedingte erhöhte Hautempfindlichkeit im Verlaufe von anderen Infektions- und Invasionskrankheiten bedingt sein. Nach Goetze, Selbherr und Gnädinger sind es vor allem chronisch entzündliche Zustände wie Aktinomykose, Brucellose, Fremdkörpererkrankungen, chron. Mastitiden und Nephritiden. Von parasitären Krankheiten kommen vor allem Befall mit Dasselfliegen und nach Hedström auch Befall mit Demodex folliculorum var. bovis in Frage. Eine erhöhte Hautempfindlichkeit tritt nach Goetze und Andres auch während der Brunst, bei Hochträchtigkeit und im Puerperium auf. Fromm vermutete bei Ochsen im Alter von 2—4 Jahren als Ursache unspezifischer Reaktionen hormonale Einflüsse.

Eine bedeutend größere Rolle spielen aber die unspezifischen Reaktionen, welche durch die Gruppenspezifität der Tuberkulinprobe bedingt sind.

Infektionen mit dem *Typus humanus* rufen beim Rinde i. d. R. keine tuberkulösen Veränderungen hervor, es tritt aber eine deutliche Tuberkulinempfindlichkeit der Haut ein. Der Verdacht auf das Vorliegen einer Humanusinfektion ist immer gegeben, wenn sich unter dem Stallpersonal tuberkulöse Personen befinden. Nach Fromm und Wiesmann läßt sich in manchen Fällen bei Simultanproben mit monovalenten humanen und bovinen Tuberkulinen aus den Reaktionsunterschieden eine Bestimmung des Infektionstypes vornehmen. Die Verfasser folgern aus ihren Untersuchungen, daß bei frischen humanen Infektionen die Reaktion auf bovines Tuberkulin, bei älteren hu-

manen Infektionen dagegen die Reaktion auf humanes Tuberkulin stärker ist. Auch Plum weist daraufhin, daß viele der mit humanen Tuberkelbakterien infizierten Tiere auf humanes Tuberkulin etwas stärker reagieren als auf bovines Tuberkulin. Gleichzeitig betont er aber, daß andererseits ca. 10 % der mit bovinen Tuberkelbakterien infizierten Tieren auch auf humanes Tuberkulin stärker reagieren und mindestens 15—20 % dieser Tiere gleich starke Reaktionen geben. Kennzeichnend für humane Infektionen beim Rinde und für die Abgrenzung von größerer Bedeutung ist aber, daß diese Reaktionen nach Meyn im Verlaufe von 3—8 Monaten stets wieder verschwinden. Mit dem Negativwerden der Tuberkulinreaktion kann die Infektion auch als völlig ausgeheilt angesehen werden.

Infektionen mit *Geflügeltuberkelbakterien* kommen relativ häufig vor und geben oft Anlaß zu unspezifischen Tuberkulinreaktionen, obwohl die Geflügeltuberkelbakterien beim Rinde nur selten Veränderungen hervorrufen, lösen sie doch eine zeitweilige Tuberkulinempfindlichkeit aus. Nach Plum ist 2—6 Monate nach einer aviären Infektion die Reaktion auf Geflügeltuberkulin im allgemeinen deutlich stärker ausgeprägt als auf Rindertuberkulin. Die Reaktion aub Rindertuberkulin soll sich meistens im Verlaufe eines halben Jahres ganz verlieren, während die Reaktionen auf Geflügeltuberkulin länger bestehen bleiben. In deutlichen Fällen soll nach Plum (zitiert nach Andres) die Hautdickenzunahme auf aviäres Tuberkulin 2—4 mal so stark sein wie die bovine Reaktion. Nach Kuslys beträgt bei tuberkulösen Rindern das Verhältnis in der Stärke der Hautreaktion mit bovinem Tuberkulin und Geflügeltuberkulin 1:4. Umgekehrt soll bei mit Geflügeltuberkelbakterien infizierten Rindern das Geflügeltuberkulin 3—4fach so starke Reaktionen geben wie Rindertuberkulin. Die Geflügeltuberkulose ist auch in Deutschland relativ stark verbreitet. Ihre Bekämpfung ist aber noch nicht mit den Maßnahmen gegen die Rindertuberkulose gekoppelt und es kommen deshalb in tuberkulosefreien Rinderbeständen immer wieder Infektionen mit Geflügeltuberkelbakterien vor.

Infektionen mit *Paratuberkelbakterien* rufen ebenfalls häufig unspezifische Tuberkulinreaktionen hervor. Nach Andres liegen die Reaktionen auf Rindertuberkulin dabei meist im fraglichen Bereich. Die Abklärung erfolgt durch die klinische und bakteriologische Untersuchung der erkrankten Tiere sowie durch allergische oder serologische Untersuchung. Zur allergischen Diagnose hat sich dabei das schon von O. Bang eingeführte Geflügeltuberkulin gut bewährt. In den angelsächsischen Ländern, in denen die Paratuberkulose z. T. eine außerordentliche Verbreitung erlangt hat, wurde lange Zeit auch das zuerst von Mc. Fadyean, Sheater und Edwards hergestellte Paratuberkulin („Johnin") verwendet. Bessere Resultate in der Diagnose werden aber nach Barth (mündliche Mitteilung) in England heute mit der Komplementbindungsreaktion (KBR) erzielt.

Eine weitere Erkrankung, die oft Anlaß zu unklaren Tuberkulinreaktionen gibt, ist die *Dermatitis nodosa* (Skin lesion). Der Erreger ist ein säurefestes, polymorphes Stäbchen, das sich nach Andres in der Regel kulturell nicht züchten läßt. In Übertragungsversuchen auf Versuchtstiere, die nur mit fri-

schem Material gelangen, ließ sich keine echte Tuberkulose erzeugen. Doch findet nach Hedström bei künstlich mit diesen Mycobakterien infizierten Rindern die gleiche Sensibilisierung gegen Tuberkulin statt, wie bei natürlich erkrankten Tieren. Bemerkenswert ist, daß bei den an Dermatitis nodosa erkrankten Tieren im allgemeinen nur bei der intrakutanen Anwendung der Tuberkulinprobe, nicht aber bei der subkutanen Probe oder der Augenprobe, Reaktionen zustande kommen. Thomann führt diese Tatsache darauf zurück, daß bei einer Erkrankung durch säurefeste Stäbchen in erster Linie eine Organüberempfindlichkeit entsteht. Die intrakutane Tuberkulinprobe wird aber dann gerade in dem Organ ausgeführt, das in erster Linie sensibilisiert ist. Die quantitative Stärke der Tuberkulinreaktionen mit Rindertuberkulin sind nach Andres meistens bedeutend schwächer als bei einer echten Reaktion. Die qualitativen Unterschiede sollen dagegen manchmal aber nur gering sein. Die Reaktionen liegen meist in der fraglichen Zone. Im allgemeinen lassen sich nach Schaaf mit Geflügeltuberkulin keine stärkeren und ausgeprägteren Reaktionen auslösen als mit Säugertuberkulin. Die Allergiedauer wird von Hedström im Durchschnitt mit 2,2 Jahren angegeben. Nach Andres verschwindet sie aber auch manchmal schon nach 6—9 Monaten, und zwar dann, wenn die Knoten operativ entfernt werden oder sonst eine Abheilung eingetreten ist.

Zur *Abklärung der unspezifischen Reaktionen* hat sich in vielen Ländern die gleichzeitige Tuberkulinprobe mit zwei verschiedenen Tuberkulinen, die sogenannte Simultanprobe, bewährt. Einerseits war ja schon lange bekannt, daß bei Geflügeltuberkulose und bei Paratuberkulose mit Geflügeltuberkulin deutliche positive Reaktionen ausgelöst werden. Die gleiche Erscheinung hat sich dann auch bei der Dermatitis nodosa gezeigt. Andererseits liegen aber bei diesen Erkrankungen die Reaktionen auf Säugertuberkulin im allgemeinen, und besonders mit der Dauer der Erkrankung zunehmend, nur im fraglichen oder schwach positiven Bereich. Es bestand also die Möglichkeit, bei gleichzeitiger Anwendung von Säuger- und Geflügeltuberkulin aus dem auftretenden Reaktionsunterschied gewisse Schlüsse auf das Vorliegen einer unspezifischen oder einer spezifischen Infektion zu ziehen. In England ist die Simultanprobe mit Rinder- und Geflügeltuberkulin sogar offiziell vorgeschrieben und auch andere Länder, wie z. B. die Schweiz, Holland, Dänemark u. a. wenden sie in großem Umfange an. Ihre Bedeutung ist naturgemäß besonders in tuberkulosefreien Beständen und Gegenden sehr groß. Mit zunehmender Zahl an tuberkulosefreien Beständen erwuchs deshalb auch in Deutschland die Notwendigkeit einer möglichst sicheren Abklärung der unspezifischen Reaktionen. Lauterbach hat einen Schlüssel aufgestellt, der heute in Deutschland allgemein zur Beurteilung der Simultanprobe herangezogen wird. Dieser Schlüssel hat sich bisher im allgemeinen gut bewährt. Darüberhinaus hat sich nach Meyn das Geflügeltuberkulin bei der Anwendung in der Simultanprobe aber auch als geeignet erwiesen, nicht nur die als Folge der Gruppenreaktionen auftretenden unspezifischen Reaktionen abzugrenzen, sondern alle unspezifischen Reaktionen überhaupt. Auch bei Anwendung der Simultanprobe bleibt aller-

dings immer zu beachten, daß einerseits bei der Beurteilung die epidemiologische Lage des ganzen Bestandes berücksichtigt wird und andererseits zu einem späteren Zeitpunkt Wiederholungen der Simultanproben vorgenommen werden.

IV. Die apathogenen Mycobakterien

A. *Systematik und Vorkommen*

Nach der Entdeckung des Tuberkelbakteriums durch Robert Koch im Jahre 1882 sind in der Folgezeit von verschiedenen Autoren auch apathogene säurefeste Stäbchen beschrieben und mit einer fast verwirrenden Zahl von Namen bezeichnet worden. Die dadurch entstehende Schwierigkeit einer systematischen Übersicht wird aber durch die klare Einordnung der verschiedenen Mycobakterienarten nach Bergey's Manual of Determinative Bacteriology behoben. Zur Gattung Mycobacterium gehören danach mehrere pathogene und apathogene Arten, die grob nach folgendem Schlüssel unterschieden und bestimmt werden können:

Gattung: *Mycobacterium* Lehmann und Neumann:

1. *Pathogen für Warmblüter.*

   Langsames Wachstum auf allen Nährböden.

   Arten: Mycobacterium tuberculosis var. hominis
   Mycobacterium tuberculosis var. bovis
   Mycobacterium avium
   Mycobacterium paratuberculosis
   Mycobacterium leprae
   Mycobacterium leprae murium.

2. *Nicht pathogen für Warmblüter.*

   Rasches Wachstum auf den meisten Nährböden.

   a) Überleben eine einstündige Erhitzung auf 60° C nicht.
      1. Wachsen nicht bei einer Temperatur von 47° C.
      Arten: In Kaltblütern vorkommende Formen.
      2. Wachstum bei Temperaturen bis zu 47° C.
      Arten: Mycobacterium lacticola.

   b) Überleben ein einstündiges Erhitzen auf 60° C.
      Wachstum bei Temperaturen bis zu 47° C.
      Arten: Mycobacterium phlei.

Bei den apathogenen Mycobacterien, die bei Warmblütern vorkommen können, handelt es sich also praktisch immer nur um *Mycobacterium lacticola* oder *Mycobacterium phlei.* Diese 2 Arten sind in der Natur sehr verbreitet und konnten deshalb auch häufig bei Tieren nachgewiesen werden. Möller (zitiert nach Gandorfer) fand sie nach systematischem Suchen auf Gräsern, Grassamen und Getreidekörnern. Nach Eichbaum können sie auch im Staub, Heu, Stroh und an kranken oder beschädigten Runkelrüben gefunden werden.

Bei Tieren wurden sie von Möller aus frischen Darmentleerungen von Kühen, Pferden, Ziegen, Schweinen und Mauleseln gezüchtet und nach Eichbaum konnten sie in der Anal- und Scheidengegend von Kühen, Meerschweinchen und Hunden, sowie bei Rübenfütterung auch in inneren Organen von Meerschweinchen nachgewiesen werden. Von Rabinowitsch, Petri und Olt (alle zitiert nach Meyn) wurden apathogene säurefeste Stäbchen schon vor der Jahrhundertwende in der Milch und in der Butter von Kühen gefunden. Diese Befunde wurden in neuester Zeit durch die Untersuchungen von Meyn und Stöffler bestätigt, die aus Milch von Kühen ebenfalls apathogene säurefeste Stäbchen, meistens von der Art Mycobakterium lacticola, züchten konnten.

B. *Die Unterscheidung der apathogenen Mycobakterien von Tuberkelbakterien.*

Bei den ubiquitär vorkommenden Mycobakterien handelt es sich um apathogene säurefeste Stäbchen, die sich i. d. R. nur kulturell und im Tierversuch von Tuberkelbakterien unterscheiden lassen. Eine sichere Unterscheidung durch die mikroskopische Untersuchung gelingt im allgemeinen nicht. Nach Eichbaum ist weder auf Grund verschiedener Säure-Alkoholresistenz, noch auf Grund unterschiedlicher morphologischer Merkmale eine einwandfreie Differenzierung der Tuberkelbakterien von ihren saprophytischen Verwandten möglich. Dies betont auch Meyn, der die apathogenen Mycobakterien und ihre Wuchsformen auf den gebräuchlichen Tuberkelbakteriennährböden untersuchte.

Kulturell unterscheiden sich die säurefesten Saprophyten von Tuberkelbakterien in erster Linie durch ihr rasches Wachstum auf den meisten Nährböden. So entwickelt nach Jensen (zitiert nach Stöffler) *Mycobacterium lacticola* z. B. schon nach einigen Tagen auf gewöhnlichem Agar erhabene feuchtglänzende Kolonien, die sich nach 10—14 Tagen falten und die Nährbodenoberfläche wulstartig bedecken. Nach Meyn und Stöffler sehen die Kolonien zuerst weiß aus und werden nach einigen Tagen oft gelb oder orangefarben. Auf Glycerin-Agar und Eiernährböden entstehen ähnliche, aber stärker ausgebreitete und ebenso gefärbte und gefaltete Kolonieformen. *Mycobacterium phlei* bildet nach Meyn auf Agar unregelmäßige, feuchtglänzende, später granuliert aussehende, orangefarbene Kolonien, auf Eiernährböden meistens ausgedehnte trokkene, orangefarbene Wuchsformen. Trotz der im allgemeinen guten Unterscheidungsmöglichkeiten, können nach Meyn aber doch auch Fälle vorkommen, in denen eine Unterscheidung von apathogenen Mycobakterien und Tuberkelbakterien schwierig ist. Die von Meyn durch zahlreiche Abbildungen belegte Ähnlichkeit des Wachstums auf Eiernährböden tritt vor allem in jungen Kulturen von Saprophyten auf den Tuberkulose-Nährboden auf. Mitunter kommt es nämlich erst nach 2—3 Wochen zur Entwicklung von Kolonien und da um diese Zeit auch die ersten kleinsten Tuberkelbakterienkolonien aufzutreten pflegen, kann es leicht zu Verwechslungen mit ihnen kommen.

Gelingt eine einwandfreie kulturelle Differenzierung nicht, dann ist nach Eichbaum, Meyn und Stöffler der diagnostische *Tierversuch* durchzuführen.

Infektionsversuche an Versuchstieren führen in der Regel zu keinen krankhaften Veränderungen. Bei subkutaner Infektion beobachteten Koike, Mitscherlich und Reuß sowie Schaefer übereinstimmend keine Veränderungen in den inneren Organen. An der Injektionsstelle kann es allerdings zu örtlichen Abszessen kommen, in denen mikroskopisch säurefeste Stäbchen nachweisbar bleiben. Koike fand sie noch 3 Monate nach der Infektion. Nach Lange kommt es gelegentlich von der Impfstelle aus zu Verschleppungen, in entfernt gelegene Lymphknoten und Organe, in denen sich die säurefesten Stäbchen dann ebenfalls mikroskopisch nachweisen lassen. Auch Gandorfer, der saprophytische Mycobakterien intramuskulär an Meerschweinchen verimpfte, stellte fest, daß säurefeste Saprophyten bei Meerschweinchen weder eine spezifische Erkrankung, noch ein tuberkulöses oder tuberkuloseähnliches Krankheitsbild erzeugen können.

C. *Der Einfluß apathogener Mycobakterienarten auf die Tuberkulinempfindlichkeit*

Die Frage, ob durch solche säurefeste Saprophyten auch eine Tuberkulinempfindlichkeit hervorgerufen werden kann, ist bisher experimentell nur von wenigen Autoren geprüft worden. Wenkle, Loomis und Jarboe sowie Tarshis und Frisch beobachteten bei mit chromogenen, apathogenen Mycobakterien vorbehandelten Meerschweinchen positive Tuberkulinreaktionen. Mitscherlich und Reuß erhielten bei einem Meerschweinchen, das mit apathogenen säurefesten Stäbchen aus den Lymphknoten eines Rindes geimpft war, sowohl auf Rindertuberkulin als auch auf Geflügeltuberkulin nach 1½ Monaten eine schwache positive Reaktion. Dagegen konnten Emmenegger, Lange, Schaefer und Gandorfer bei infizierten Meerschweinchen nie eine positive Reaktion auf Säugetiertuberkulin beobachten. Schaefer sah allerdings in 88 % der Fälle positive Reaktionen nach Hautproben mit Geflügeltuberkulin und zwar bei Meerschweinchen, die subkutan und oral mit Mycobacterium phlei und Mycobacterium lacticola infiziert worden waren. Gandorfer stellte in seinen Untersuchungen bei sämtlichen Tieren mit positiven Tuberkulinreaktionen auch bei der Zerlegung tuberkulöse Veränderungen fest. Keines der mit säurefesten Saprophyten der Arten Mycobacterium phlei und Mycobacterium lacticola infizierten Tiere reagierte auf Säugertuberkulin positiv.

V. Kann die Tuberkulinempfindlichkeit auch durch apathogene Mycobakterien erzeugt werden?

Eigene Untersuchungen

Auf Vorschlag von Herrn Professor Dr. Meyn sollte ich untersuchen, ob nach künstlicher Infektion mit apathogenen Mycobakterien bei kleinen Versuchstieren und Rindern eine Tuberkulinempfindlichkeit auftreten kann. Im folgenden wird über die zur Klärung dieser Frage angestellten Untersuchungen berichtet.

Die Untersuchungen wurden an weißen Meerschweinchen und an Rindern vorgenommen. Beide Tierarten wurden oral oder subkutan mit einer bestimmten Menge 4—10 Tage alter Kulturen von Mycobacterium phlei und Mycobacterium lacticola infiziert. Zu den vergleichenden Tuberkulinproben wurde Rindertuberkulin, das in 1 ccm 100 000 TE enthielt, sowie gebrauchsfertiges Geflügeltuberkulin „Warthausen" verwendet. Außerdem wurde bei den Großtieren auch noch ein im Bakteriologischen Institut Warthausen aus Kulturfiltraten von Mycobacterium phlei und Mycobacterium lacticola hergestelltes Tuberkulin, das zur besseren Unterscheidung als „Mycoin" bezeichnet wurde, vergleichend geprüft.

A. *Kleintierversuche*

Da es bei Meerschweinchen weder für die Durchführung noch für die Ablesung und Beurteilung der intrakutanen Tuberkulinprobe einheitliche Richtlinien gibt, wurde in einem Vorversuch zunächst versucht, ein bestimmtes Schema für eine systematische Beurteilung der Hautreaktionen zu bekommen.

Vorversuch:

1. An 7 tuberkulosefreien Meerschweinchen, die gleichzeitig als Kontrollen dienten, wurden vergleichende intrakutane Tuberkulinproben mit Rindertuberkulin und Geflügeltuberkulin vorgenommen und die Injektionsstelle im Hinblick auf die Zunahme der Hautdicke, die Größe der Reaktionsfläche, die Schmerzhaftigkeit und die Dauer der Reaktion untersucht. Nach Entfernen der Haare mittels eines Depilatoriums und Messung der Hautdicke mittels einer Schublehre wurden in die Kutis der rechten Körperseite 0,1 ccm Rindertuberkulin in einer Verdünnung von 1:10 (=1 000 TE) und in die Kutis der linken Körperseite ebenso (1:10) verdünntes Geflügeltuberkulin injiziert. Die Ablesung der Reaktionen erfolgte nach 24, 48 und 72 Stunden. Die gefundenen Reaktionswerte sind in der folgenden Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1

Zeichenerklärung: RT = Rindertuberkulin
GeT = Geflügeltuberkulin
Z = Zunahme der Hautdicke in mm
∅ = Durchmesser der Reaktionsfläche in mm
R = Rötung
E = Exsudation
d = schwacher Dolor
D = starker Dolor

Nr.	Tuberkulin	nach 24 Stunden			nach 48 Stunden			nach 72 Stunden		
		Z	∅	DRE	Z	∅	DRE	Z	∅	DRE
1	RT	—	7	R	—	—	—	—	—	—
	GeT	0,3	5	R	0,1	—	—	0,1	—	—
2	RT	0,8	6	dR	0,2	—	—	0,2	—	—
	GeT	0,9	6	dR	0,4	—	—	0,4	—	—
3	RT	1,1	6	R	0,6	—	—	0,4	—	—
	GeT	0,9	6	R	0,6	—	—	0,3	—	—
4	RT	0,8	5	R	0,3	—	—	0,1	—	—
	GeT	1,2	7	R	0,6	—	—	0,2	—	—
5	RT	0,7	5	R	0,4	—	—	0,2	—	—
	GeT	0,5	5	R	—	—	—	—	—	—
6	RT	0,9	7	R	0,5	—	—	0,1	—	—
	GeT	0,6	7	R	0,2	—	—	0,2	—	—
7	RT	1,6	8	R	0,8	—	—	0,7	—	—
	GeT	0,9	7	R	0,4	—	—	0,2	—	—
		Die durchschnittlich meßbaren Werte betrugen:								
	RT	0,84	6,28		0,40	—	—	0,24	—	—
	GeT	0,76	6,14		0,33	—	—	0,20	—	—

Die Ergebnisse dieser vergleichenden Tuberkulinproben zeigen, daß bei tuberkulosefreien Meerschweinchen 48 Stunden nach der Injektion die unspezifische Hautreaktion praktisch vollkommen abgeklungen ist. Es ist dann keine entzündliche Rötung und kein Schmerz mehr festzustellen. Die noch bestehende Zunahme der Hautdicke beträgt nur Bruchteile eines Millimeters. Andererseits ist die Messung eines elastischen Gewebes, wie es die Haut darstellt, mittels der Schublehre aber eine so grobe Methode, daß diese Zunahmen auch durch den Fehler der Methode selbst bedingt sein könnten. Unterschiede zwischen Rindertuberkulin und Geflügeltuberkulin wurden nicht festgestellt.

2. An 7 *tuberkulösen Meerschweinchen* wurden vergleichende intrakutane Tuberkulinproben mit Rinder- und Geflügeltuberkulin vorgenommen und die Reaktionen nach den gleichen Gesichtspunkten wie im 1. Versuch beurteilt. Die Versuchstiere waren 4 Wochen vor den Tuberkulinproben jeweils mit 0,1 mg bovinen Tuberkelbakterien subkutan infiziert worden. Zur Tuberkulinisierung wurden wie im 1. Versuch 1:10 verdünnte Tuberkuline verwendet. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2

Nr.	Tuberkulin	nach 24 Stunden			nach 48 Stunden			nach 72 Stunden		
		Z	∅	DRE	Z	∅	DRE	Z	∅	DRE
1	RT	2,6	18	DR	3,4	15	DRE	2,4	14	DRE
	GeT	1,8	17	RD	2,6	14	dR	1,4	10	R
2	RT	3,0	16	DR	2.8	13	DRE	2,5	12	DRE
	GeT	2,4	15	dR	2,2	15	dR	1,6	9	dR
3	RT	1,9	15	dR	1,3	7	DR	0,9	—	—
	GeT	2,2	19	dR	1,2	6	dR	0,4	—	—
4	RT	2,2	18	DR	3,0	13	DRE	2,6	13	DRE
	GeT	3,8	25	DR	2,4	15	DR	1,8	10	dR
5	RT	3,0	18	DRE	3,0	16	DRE	3,6	13	DRE
	GeT	1,5	16	DR	2,1	12	DR	1,6	10	dR
6	RT	1,7	12	DR	1,8	12	DR	1,2	7	DRE
	GeT	0,8	8	dR	0,8	8	dR	0,2	4	—
7	RT	2,9	15	DR	2,6	12	DRE	1,5	11	DRE
	GeT	1,5	12	dR	1,0	7	R	0,4	7	R
		Die durchschnittlich meßbaren Werte betrugen:								
	RT	2,5	16		2,6	12,5		2,1	11,6	
	GeT	1,5	15		1,7	11		1,6	8,3	

Die Ergebnisse dieser vergleichenden Tuberkulinproben zeigen, daß bei tuberkulösen Meerschweinchen nach Abklingen der unspezifischen Entzündung im Laufe von 24 Stunden eine deutliche Tuberkulin-Hautreaktion eintritt. Diese spezifische Reaktion ist zwar noch nach 72 Stunden deutlich zu sehen, sie ist nach 48 Stunden aber am deutlichsten ausgebildet. Zwischen den Reaktionen mit Rindertuberkulin und Geflügeltuberkulin traten dabei eindeutige Unterschiede auf.

Rindertuberkulin hat nach 48 Stunden eine Zunahme der Hautdicke verursacht, die zwischen 1,3 mm und 3,4 mm schwankte und im Durchschnitt 2,6 mm

betrug. Der Durchmesser der Reaktionsfläche lag zwischen 7 mm und 16 mm und betrug im Durchschnitt 12,5 mm. Bei allen Tieren war die Injektionsstelle stark schmerzempfindlich, bei 5 Tieren trat im Zentrum Exsudation und Nekrose ein.

Geflügeltuberkulin hat nach 48 Stunden eine Zunahme der Hautdicke verursacht, die zwischen 0,8 mm und 2,6 mm schwankte und im Durchschnitt 1,7 mm betrug. Der Durchmesser der Reaktionsfläche lag zwischen 6 mm und 15 mm und betrug im Mittel 11 mm. Starke Schmerzhaftigkeit war bei 3 Tieren und schwache Schmerzhaftigkeit ebenfalls bei 3 Tieren feststellbar. Exsudation und Nekrose trat in keinem Falle ein.

Bei mit bovinen Tuberkelbakterien infizierten Meerschweinchen stellen die Reaktionen mit Geflügeltuberkulin im Sinne der Typenspezifität ohne Zweifel unspezifische positive Tuberkulinreaktionen dar. Sie liegen bei einer Verdünnung des Tuberkulins von 1:10 nach Schliesser dabei an der unteren Grenze des als positiv anzusprechenden Bereiches. Aus dieser Tatsache und den Ergebnissen der beiden Vorversuche ergab sich deshalb für die Beurteilung der Tuberkulinprobe beim Meerschweinchen folgender Schlüssel:

Zeitpunkt der Ablesung und Beurteilung 48 Stunden post injectionem.

negativ (—): Exsudation, Nekrose und Schmerzhaftigkeit fehlen. Hautdickenzunahme weniger als 1 mm. Durchmesser der Reaktionsfläche weniger als 5 mm.

zweifelhaft (+/—): Exsudation und Nekrose fehlen. Schmerzhaftigkeit fehlt oder ist undeutlich. Zunahme der Hautdicke zwischen 1,0 und 1,5 mm. Durchmesser der Reaktionsfläche zwischen 5 und 10 mm.

positiv (+): Exsudation und Nekrose können vorhanden sein, Schmerzhaftigkeit ist deutlich. Zunahme der Hautdicke über 1,5 mm. Durchmesser der Reaktionsfläche über 10 mm.

Auf Grund der Vorversuche habe ich für die Bewertung einer einwandfreien positiven Hautreaktion dem Auftreten von Exsudation und Nekrose sowie einer deutlichen Schmerzhaftigkeit, eine größere Bedeutung beigemessen, als dies andere Autoren bislang getan haben. Die Zunahme der Hautdicke als Maßstab der Reaktion beim Meerschweinchen ist m. E. nur bedingt verwertbar, weil sie vor allem bei zweifelhaften oder schwach positiven Reaktionen unsichere Vergleichswerte gibt. Zur metrischen Feststellung der Reaktionsstärke eignet sich die Messung des Durchmessers der Reaktionsfläche bedeutend besser, weil die zu messenden Werte größer sind und deshalb eine leichtere und genauere Ablesung möglich ist.

Hauptversuch

Es sollte untersucht werden, ob apathogene Mycobacterien (Mycobacterium phlei und Mycobacterium lacticola) bei tuberkulosefreien Meerschweinchen nach subkutaner oder oraler Verabreichung Tuberkulinempfindlichkeit hervorrufen können.

Die *subkutane Infektion* der Versuchstiere erfolgte durch 5 in zweitägigem Abstand wiederholte Injektionen von je 1 ccm einer frischen 4 Tage alten, homogenisierten Bouillonkultur von Mycobacterium phlei bzw. Mycobacterium lacticola. Störungen allgemeiner Art traten bei den Versuchstieren nicht auf, örtlich kam es in manchen Fällen zur Abszeßbildung.

Bei der *oralen Infektion* wurde jedem Meerschweinchen 10 Tage lang täglich 1 ccm Bouillon-Kultur mittels einer Pipette in den hinteren Rachenraum eingeflößt und das Abschlucken beobachtet. Störungen im Allgemeinbefinden der Tiere wurden in der Folgezeit nicht gesehen.

In beiden Infektionsgruppen wurde die *1. vergleichende intrakutane Tuberkulinprobe* mit 1:10 verdünntem Rinder- und Geflügeltuberkulin am 17. Tage nach der letzten subkutanen oder oralen Verabreichung der Bakterienkulturen durchgeführt. Die Ablesung der Reaktionen erfolgte nach 48 Stunden, die Beurteilung wurde nach dem im Vorversuch aufgestellten Schema vorgenommen. Eine *2. vergleichende intrakutane Tuberkulinprobe* wurde nach weiteren 15 Tagen, insgesamt also 32 Tage nach der letzten Verabreichung von Bakterien, vorgenommen.

1. *Infektion mit Mycobacterium phlei*

5 Meerschweinchen wurden in der oben angegebenen Weise subkutan und 5 Meerschweinchen oral mit Mycobacterium phlei infiziert.

Die Ergebnisse der Tuberkulinproben sind in der folgenden Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 3:

Nr.	Art der Infektion	Tuberkulin	1. Tuberkulinprobe				2. Tuberkulinprobe			
			Z	∅	DRE	Beurteilung	Z	∅	DRE	Beurteilung
1	subkutan	RT	0,3	—	—	—	0,2	—	—	—
	subkutan	GeT	1,5	9	dR	positiv	0,4	—	—	—
2	subkutan	RT	0,8	4	R	—	—	—	—	—
	subkutan	GeT	0,9	7	R	—	0,6	8	R	—
3	subkutan	RT	0,3	5	R	—	0,6	7	R	—
	subkutan	GeT	0,5	5	R	—	0,5	6	R	—
4	subkutan	RT	0,7	6	R	—	0,8	6	R	—
	subkutan	GeT	1,0	9	R	zweifelhaft	1,3	8	R	zweifelhaft
5	subkutan	RT	0,6	6	R	—	0,4	5	R	—
	subkutan	GeT	0,5	6	R	—	0,2	6	R	—
6 trächtig	oral	RT	0,2	6	R	—	0,7	9	R	—
	oral	GeT	1,6	16	dR	positiv	1,9	15	dR	positiv
7	oral	RT	—	—	—	—	0,6	—	—	—
	oral	GeT	0,7	5	R	—	0,3	—	—	—
8	oral	RT	0,5	5	R	—	0,6	—	—	—
	oral	GeT	1,2	8	R	zweifelhaft	0,6	—	—	—
9	oral	RT	0,3	5	R	—	0,5	—	—	—
	oral	GeT	0,9	7	R	—	0,7	6	R	—
10 trächtig	oral	RT	0,5	7	R	—	0,6	—	—	—
	oral	GeT	1,5	9	R	zweifelhaft	2,1	11	dR	positiv

Auf Rindertuberkulin reagierte bei beiden Tuberkulinproben keines der oral oder subkutan infizierten Meerschweinchen zweifelhaft oder positiv. Es waren nach 48 Stunden zwar zum Teil noch meßbare, aber stets nur sehr geringe Veränderungen an der Injektionsstelle vorhanden. Schmerz oder gar Exsudation konnte in keinem Falle festgestellt werden. Die Hautveränderungen waren so gering, daß ihre negative Beurteilung nie im Zweifel stand. Immerhin bleibt aber doch auffallend, daß, und zwar bei den subkutan infizierten Tieren häufiger als bei den oral infizierten, schwache Hautreaktionen eintraten, welche bei den nicht infizierten Kontrolltieren (Vorversuch) ausgeblieben waren.

Auf *Geflügeltuberkulin* reagierten bei der 1. Tuberkulinprobe 3 Tiere zweifelhaft und 2 Tiere positiv. Bei der 2. Tuberkulinprobe 15 Tage später reagierte von den zweifelhaften Reagenten ein Tier (Nr. 4) wieder zweifelhaft, ein Tier (Nr. 8) negativ und ein Tier (Nr. 10) positiv. Von den positiven Reagenten reagierte ein Tier (Nr. 1) negativ und ein Tier (Nr. 6) wiederum positiv. Bei den Tieren Nr. 6 und Nr. 10 handelte es sich aber um trächtige Meerschweinchen. Es ist daher nicht ausgeschlossen, daß die erhöhte Hautempfindlichkeit

auf diesen Zustand zurückzuführen ist. Berücksichtigt man diese Tatsache, die ja nach Goetze und Heidenreich bei Großtieren eine bekannte Erscheinung darstellt, dann sind nach subkutaner Infektion durch Mycobacterium phlei bei der 1. Tuberkulinprobe eine zweifelhafte (=20%) und eine positive Reaktion (=20 %) aufgetreten, bei der 2. Tuberkulinprobe nur noch eine zweifelhafte Reaktion (=20 %). Nach oraler Infektion kam es bei der 1. Tuberkulinprobe in 1 Fall zu einer zweifelhaften Reaktion (=20 %), bei der 2. Tuberkulinprobe wurden keine Reaktionen mehr beobachtet.

Die Hautempfindlichkeit war bei der 1. Tuberkulinprobe also deutlich stärker ausgeprägt als bei der 2. Tuberkulinprobe, und nach subkutaner Infektion häufiger eingetreten als nach oraler Infektion.

2. *Infektion mit Mycobacterium lacticola*

5 Meerschweinchen wurden subkutan und 5 Meerschweinchen oral mit Mycobacterium lacticola infiziert. Die Ergebnisse der Tuberkulinproben sind in der folgenden Tabelle 4 zusammengestellt.

Tabelle 4

Nr.	Art der Infektion	Tuberkulin	1. Tuberkulinprobe				2. Tuberkulinprobe			
			Z	∅	DRE	Beurteilung	Z	∅	DRE	Beurteilung
1	subkutan	RT	1,6	11	dR	positiv	1,3	8	R	zweifelhaft
	subkutan	GeT	1,7	10	dR	positiv	1,9	9	Rd	positiv
2	subkutan	RT	0,9	8	R	—	1,2	8	R	zweifelhaft
	subkutan	GeT	1,3	8	R	zweifelhaft	1,7	11	dR	positiv
3	subkutan	RT	1,1	8	R	zweifelhaft	1,9	11	dR	positiv
	subkutan	GeT	1,4	7	R	zweifelhaft	1,8	11	dR	positiv
4	subkutan	RT	0,8	6	R	—	1,0	—	—	—
	subkutan	GeT	1,0	9	R	zweifelhaft	1,3	8	R	zweifelhaft
5	subkutan	RT	0,8	6	R	—	1,0	—	—	—
	subkutan	GeT	0,8	7	R	—	1,1	7	R	zweifelhaft
6	oral	RT	0,4	—	—	—	—	5	R	—
	oral	GeT	0,4	—	—	—	0,2	5	R	—
7	oral	RT	—	—	—	—	0,6	—	—	—
	oral	GeT	0,2	—	—	—	0,8	5	R	—
8	oral	RT	0,9	4	R	—	0,4	6	R	—
	oral	GeT	0,6	5	R	—	0,3	5	R	—
9	oral	RT	0,2	—	—	—	0,6	5	R	—
	oral	GeT	0,4	—	—	—	0,9	7	R	—
10	oral	RT	0,4	—	—	—	0,4	—	—	—
	oral	GeT	0,6	5	R	—	0,6	—	—	—

Auf *Rindertuberkulin* reagierten von den subkutan infizierten Tieren bei der 1. Tuberkulinprobe 1 Tier (= 20 %) zweifelhaft und 1 Tier (= 20 %) positiv. Bei der 2. Tuberkulinprobe 15 Tage später reagierte der zweifelhafte Reagent (Nr. 3) positiv und der positive Reagent (Nr. 1) zweifelhaft. Bei Versuchstier Nr. 2 war eine zweifelhafte Reaktion eingetreten. Insgesamt waren also 40 % zweifelhafte und 20 % positive Reaktionen zustandegekommen. Nach oraler Infektion zeigte sich keine Sensibilisierung der Haut.

Auf *Geflügeltuberkulin* traten nach subkutaner Infektion bei der 1. Tuberkulinprobe 3 zweifelhafte (= 60 %) und eine positive Reaktion (= 20 %) auf. Bei der 2. Tuberkulinprobe reagierte ein Tier (Nr. 4) wiederum zweifelhaft, bei 2 Tieren (Nr. 2 und Nr. 3) wurde die Reaktion positiv und der positive Reagent (Nr. 1) behielt seine positive Reaktion. Ein vorher negatives Tier (Nr. 5) wurde zweifelhaft. Insgesamt reagierten also bei der 2. Tuberkulinprobe 3 Tiere positiv (= 60 %) und 2 Tiere zweifelhaft (= 40 %). Nach oraler Infektion zeigte sich keine sensibilisierende Wirkung.

Die Hautempfindlichkeit war bei der 2. Tuberkulinprobe also deutlich stärker ausgeprägt als bei der 1. Tuberkulinprobe. Sie trat nach subkutaner Infektion häufig ein, während sie nach oraler Infektion ausblieb.

Gemeinsame positive Reaktionen auf Rindertuberkulin und Geflügeltuberkulin sind in einem Falle (Nr. 1) bei der 1. Tuberkulinprobe und in einem anderen Falle (Nr. 3) bei der 2. Tuberkulinprobe aufgetreten. In allen anderen Fällen, in denen Hautreaktionen zustandekamen, waren die Reaktionen auf Geflügeltuberkulin stärker ausgebildet.

3. *Zusammenfassung der Ergebnisse*

a) Oral bzw. subkutan mit *Mycobacterium phlei* infizierte Meerschweinchen reagierten auf Rindertuberkulin stets negativ. Auf *Geflügeltuberkulin* dagegen reagierten 20 % der subkutan infizierten Tiere positiv und 20 % zweifelhaft. Bei oral infizierten Tieren traten in 20 % der Fälle zweifelhafte Reaktionen auf.

Bei den reagierenden Tieren war die Hautempfindlichkeit 16 Tage nach der künstlichen Infektion stärker ausgebildet als nach 32 Tagen.

b) Subkutan mit *Mycobacterium lacticola* infizierte Meerschweinchen reagierten auf Rindertuberkulin in 20 % der Fälle positiv und in 40 % der Fälle zweifelhaft. Auf Geflügeltuberkulin dagegen reagierten 60 % der Tiere positiv und 40 % der Tiere zweifelhaft. Bei den reagierenden Tieren war die Hautempfindlichkeit 32 Tage nach der künstlichen Infektion stärker ausgebildet als nach 16 Tagen.

Nach oraler Infektion wurden weder auf Rindertuberkulin, noch auf Geflügeltuberkulin Hautreaktionen beobachtet.

Diese Befunde zeigen, daß apathogene Mycobakterien u. U. eine Tuberkulinempfindlichkeit der Haut hervorrufen können. Eine Sensibilisierung tritt im allgemeinen aber nur nach subkutaner Infektion ein. Die Empfindlichkeit gegenüber Geflügeltuberkulin ist dann aber stärker ausgeprägt als gegenüber

Rindertuberkulin. Sowohl bei den Reaktionen auf Rindertuberkulin, als auch bei den Reaktionen auf Geflügeltuberkulin handelt es sich um zweifelhafte oder schwach positive Reaktionen, bei denen die charakteristischen Merkmale spezifischer Tuberkulinreaktionen (starke Schmerzhaftigkeit, Exsudation und Nekrose) fehlen.

B. *Großtierversuch*

1. *Untersuchungstechnik*

Die Untersuchungen über den Einfluß von apathogenen Mycobakterien auf die Tuberkulinempfindlichkeit der Haut von Rindern wurden in einem staatlich anerkannten tuberkolosefreien Rinderbestand vorgenommen. Die Tuberkulosefreiheit der Tiere wurde vor Beginn der Vorbehandlung durch eine erneute Tuberkulinisierung bestätigt.

Um die Verträglichkeit der Mycobakterien-Aufschwemmungen zu prüfen, wurde 3 Tieren vor Beginn der eigentlichen Versuche probeweise je 5 ccm subkutan am Halse injiziert. Die Bakterienaufschwemmung bestand aus einer Mischung gleicher Teile 8—10 Tage alter *Bouillonkultur von Mycobakterium phlei und Mycobacterium lacticola,* die in 100 ccm Erlenmeyer-Kölbchen gezüchtet worden waren. Die Injektionsstellen und das Allgemeinbefinden der Tiere wurden in den folgenden Tagen beobachtet. Die Tiere zeigten keine Störung der Futter- und Wasseraufnahme, Wiederkauen und Kotabsatz erfolgten regelmäßig. Pulsfrequenz und Körpertemperatur blieben physiologisch. Örtlich waren außer einer geringgradigen Schmerzhaftigkeit keine entzündlichen Veränderungen an den Injektionsstellen festzustellen.

Nachdem so die gute Verträglichkeit der Bakterienaufschwemmungen erwiesen war, wurden weitere 8 gesunde, gut genährte Tiere mit apathogenen Mycobakterien vorbehandelt. 3 Rindern wurden die Bakterienaufschwemmungen subkutan verabreicht und 5 Tieren oral.

Subkutan erhielt jedes Tier insgesamt 20 ccm der zu gleichen Teilen gemischten Bouillonkulturen von Mycobacterium phlei und Mycobacterium lacticola. Die Injektionsdosis betrug stets 5 ccm, die Injektionen wurden 4 mal im Abstand von 8 Tagen wechselseitig am Hals vorgenommen.

Oral erhielt jedes Tier insgesamt 4 000 ccm der zu gleichen Teilen gemischten Bouillonkulturen von Mycobacterium phlei und Mycobacterium lacticola. Die Aufschwemmung wurde in der Dosis von 500 ccm 8 mal im Abstand von 4 Tagen mit einem Schlundrohr verabreicht.

Für die fraktionierte subkutane bzw. orale Verabreichung standen stets frische, höchstens 8—10 Tage alte Bouillonkulturen der beiden Mycobakterienarten zur Verfügung. Die Vorbehandlung mit den Bakterienkulturen wurde von allen Tieren ohne Störung des Allgemeinbefindens vertragen. Es wurde auch keine Beeinflussung der Nahrungsaufnahme und der Verdauungstätigkeit beobachtet. Die Fütterung des Versuchsbestandes wurde während der Untersuchungen in Qualität und Quantität nicht verändert. Sie bestand aus Heugras, Rotklee

Luzerne und Stroh. Jedes Tier erhielt pro Woche eine Handvoll Viehsalz. Sonstiges Beifutter wurde nicht verabreicht.

Die *vergleichenden Tuberkulinproben* wurden in Form des Simultantestes nach Lauterbach mit albumosefreiem Rindertuberkulin (Einheitstuberkulin), Geflügeltuberkulin „Warthausen" und Mycoin „Warthausen" ausgeführt. Das Mycoin war ein albumosefreies Kulturfiltrat der gleichen Phlei- und Lacticola-Stämme, mit denen die Versuchsrinder auch vorbehandelt worden waren. Die intrakutanen Tuberkulinproben (Dosis 0,1 ccm) wurden wechselseitig an der rechten und linken Schulter, dreifingerbreit hinter der Schulterblattgräte ausgeführt. Auf der einen Schulterseite wurde der Simultantest mit Säuger- und Geflügeltuberkulin und auf der anderen die Mycoin-Hautprobe angesetzt. Beim Simultantest erfolgte grundsätzlich die Injektion des Säugertuberkulins 8—10 cm über der Injektionsstelle für Geflügeltuberkulin. Die Hautdicke aller Injektionsstellen wurde getrennt gemessen. Zu den Tuberkulinproben wurde das Stuttgarter Tuberkulinisierungsbesteck benützt. Die Ablesung der Reaktionen erfolgte nicht vor Ablauf von 72 und nicht später als 96 Stunden nach den Injektionen.

Die Beurteilung wurde nach dem im Bundesgebiet einheitlichen Schlüssel und nach dem von Lauterbach aufgestellten Schema zur Beurteilung der Simultanprobe vorgenommen.

Bundeseinheitlicher Schlüssel:

Hautdicken-zuwachs in mm	Schmerz, Konsistenz der Impfstelle und sonstige Veränderungen	Beurteilung der Reaktion
unter 1,5	schmerzlos (Dol_0), derb, keine sonstigen Veränderungen	negativ
von 1,5 bis 3,0	fast schmerzlos (Dol_1), derb, keine sonstigen Veränderungen	zweifelhaft
1,5 und mehr	schwach bis sehr deutlich schmerzhaft (Dol_2, Dol_3), schwachteigig bis teigig, mit oder ohne sonstige Veränderungen	positiv

Lauterbach'sche Beurteilung der Simultanprobe:

S = Tumor bei Säugetiertuberkulin
A = Tumor bei aviärem Tuberkulin

Hautdicken-zuwachs in mm	Schmerz, Konsistenz der Impfstelle und sonstige Veränderungen	Beurteilung der Reaktion
unter 1,5	schmerzlos (Dol_0), derb, keine sonstigen Veränderungen	negativ (—)
S unter 3 mm S minus A unter 1,5 S minus A 1,5 bis 3	schmerzlos, derb, keine sonstigen Veränderungen schmerzlos oder fast schmerzlos (Dol_1), derb, keine sonstigen Veränderungen	negativ (—) fraglich (?)
S 3 mm und mehr S minus A unter 1,5 S minus A 1,5 bis 2,9 S minus A 3 mm und mehr	schmerzlos oder fast schmerzlos (Dol_{0-1}) schmerzlos, fast schmerzlos (Dol_1), derb oder schwach-ödematös deutlich schmerzhaft (Dol_{2-3}), ödematös, mit oder ohne sonstige Veränderungen	negativ (—) fraglich (?) positiv (+)
S 1,5 mm und mehr A keine deutliche Tumorbildg.	deutlich schmerzhaft (Dol_{2-3}), ödematös, mit oder ohne sonstige Veränderungen	positiv (+)

Zur *Kontrolle* wurden die vergleichenden Tuberkulinproben mit Rindertuberkulin, Geflügeltuberkulin und Mycoin auch an 6 Tieren eines tuberkulosefreien Rinderbestandes und an 6 Tieren eines verseuchten Rinderbestandes durchgeführt, die nicht künstlich mit apathogenen Mycobakterien vorbehandelt worden waren.

Die *ersten Tuberkulinproben* bei den Versuchstieren wurden 4 Wochen nach Abschluß der Vorbehandlung mit den apathogenen Mycobakterien vorgenommen.

Im Abstand von jeweils 4 Wochen wurden dann noch *3 weitere Tuberkulinierungen* durchgeführt. Die gemessenen und festgestellten Reaktionsmerkmale und ihre Beurteilungen sowie die Ergebnisse der vergleichenden Tuberkulin- und Mycoinproben in den Kontrollbeständen sind in den Tabellen 5—7 zusammengestellt.

2. *Die Ergebnisse der Tuberkulinproben bei den vorbehandelten Tieren*

Von den *subkutan* vorbehandelten Tieren zeigte

Tier Nr. 1 bei der 1. Tuberkulinprobe eine fragliche Reaktion auf Rindertuberkulin, die nach der Lauterbach'schen Beurteilung aber als negativ angesehen werden mußte. Bei den folgenden Simultan- und Mycoinproben traten keine Hautreaktionen mehr auf.

Tier Nr. 2 zeigte bei der 2. Tuberkulinprobe eine positive Reaktion auf Rindertuberkulin, die aber auf Grund der gleichzeitigen positiven Geflügeltuberkulinreaktion nach Lauterbach als negativ angesehen werden konnte. Dieses Tier reagierte bei allen weiteren Simultantesten positiv auf Geflügeltuberkulin. Auf Mycoin traten 2 mal geringe, im negativen Bereich bleibende Hautreaktionen auf.

Tier Nr. 3 reagierte in allen Simultan- und Mycoinproben negativ. Im negativen Bereich liegende geringe Hautveränderungen traten überhaupt nur bei der 3. Tuberkulinprobe bei Rinder- und Geflügeltuberkulin auf.

Von den *oral* vorbehandelten Tieren zeigte

Tier Nr. 4 bei allen Simultan- und Mycoinproben negative Reaktionen. Meßbare Hautveränderungen traten überhaupt nicht auf.

Tier Nr. 5 zeigte auf Rindertuberkulin stets negative Reaktionen, die zweimal eine geringe Hautschwellung aufwiesen. Auf Geflügeltuberkulin traten bei der 3. und 4. Simultanprobe positive Reaktionen auf. Mycoin rief einmal (bei der 3. Tuberkulinprobe) eine geringe, im negativen Bereich liegende Hautschwellung hervor.

Tier Nr. 6 reagierte bei allen Simultan- und Mycoinproben negativ. Geringe Zunahmen der Hautdicke waren nur bei der 3. Tuberkulinprobe feststellbar.

Tier Nr. 7 reagierte auf Rindertuberkulin einmal (bei der 2. Tuberkulinprobe) fraglich, sonst immer negativ. Da in diesem Falle auch Geflügeltuberkulin eine geringe Zunahme der Hautdicke verursacht hatte, wurde diese fragliche Reaktion nach Lauterbach als negativ angesehen. Bei den übrigen Proben traten weder auf Geflügeltuberkulin noch auf Mycoin meßbare Hautveränderungen auf.

Tier Nr. 8 zeigte lediglich bei der 3. Tuberkulinprobe auf Mycoin eine geringe, als negativ zu beurteilende Hautschwellung. In sämtlichen anderen Proben mit Rindertuberkulin, Geflügeltuberkulin und Mycoin konnten keine meßbaren Unterschiede der Hautdicke beobachtet werden.

Tabelle 5

Staatlich anerkannter tuberkulosefreier Rinderbestand.
Mit apathogenen Mycobakterien vorbehandelt

Zeichenerklärung: R = Rindertuberkulin
G = Geflügeltuberkulin
M = Mycoin
D = Dolor

Lfd. Nr.	Geschlecht Bestandes-Nummer	Ermittlungstuberkulinisierung am 2. 4. 53	Vorbehandlung subkutan oral	1. Tuberkulinisierung am 24. 8. 53 abgelesen am 28. 8. 53				Konsistenz der Impfstelle und sonstige Veränderungen	Beurteilung nach bundeseinheitlichem Schlüssel	Beurteilung nach Lauterbach'schem Schlüssel	2. Tuberkulinisierung am 21. 9. 53 abgelesen am 25. 9. 53				Konsistenz der Impfstelle und sonstige Veränderungen	Beurteilung nach bundeseinheitlichem Schlüssel	Beurteilung nach Lauterbach'schem Schlüssel	3. Tuberkulinisierung am 21. 10. 53 abgelesen am 25. 10. 53				Konsistenz der Impfstelle und sonstige Veränderungen	Beurteilung nach bundeseinheitlichem Schlüssel	Beurteilung nach Lauterbach'schem Schlüssel	4. Tuberkulinisierung am 21. 11. 53 abgelesen am 25. 11. 53				Konsistenz der Impfstelle und sonstige Veränderungen	Beurteilung nach Bundeseinheitlichem Schlüssel	Beurteilung nach Lauterbach'schem Schlüssel
				R-Differenz	G-Differenz	M-Differenz	Dolor R G M				R-Differenz	G-Differenz	M-Differenz	Dolor R G M				R-Differenz	G-Differenz	M-Differenz	Dolor R G M				R-Differenz	G-Differenz	M-Differenz	Dolor R G M			
1	Kuh 25409	negativ	subkutan	1.9	0.6	0.1	0	R: spindelförmige Verdickung derbweich	R ? G — M —	negativ	—	—	—	0	—	R — G — M —	negativ	—	—	0,5	0	derb	R — G — M —	negativ	—	—	—	0	—	R — G — M —	negativ
2	Jungrind 25414	negativ	subkutan	0.3	1.7	1.4	G: D_1	G: Rötung	R — G + M —	negativ	3,9	4.5	—	R: D_1 G: D_1	G: Rötung mit vermehrter Wärme seröse Ausschw.	R + G + M —	negativ	0,8	3,0	0,5	G: D_1	derb	R — G + M —	negativ	—	2.3	—	G: D_1	derb	R — G + M —	negativ
3	Jungfarre 52597	negativ	subkutan	—	—	—	0	—	R — G — M —	negativ	—	—	—	0	—	R — G — M —	negativ	0,5	0,3	—	0	derb	R — G — M —	negativ	—	—	—	0	—	R — G — M —	negativ
4	Kuh 2342	negativ	oral	—	—	—	0	—	R — G — M —	negativ	—	—	—	0	—	R — G — M —	negativ	—	—	—	0	—	R — G — M —	negativ	—	—	—	0	—	R — G — M —	negativ
5	Kuh 25408	negativ	oral	—	—	—	0	—	R — G — M —	negativ	0.4	—	—	0	R: derb	R — G — M —	negativ	0,2	3,7	0,5	G: D_1	derb	R — G + M —	negativ	—	5	—	G: D_1	derb	R — G + M —	negativ
6	Rind 165589	negativ	oral	—	—	—	0	—	R — G — M —	negativ	—	—	—	0	—	R — G — M —	negativ	0,5	0,1	0,6	0	derb	R — G — M —	negativ	—	—	—	0	—	R — G — M —	negativ
7	Jungrind 149366	negativ	oral	—	—	—	0	—	R — G — M —	negativ	1,6	1,0	—	0	oedematös	R ? G — M —	negativ	—	—	—	0	—	R — G — M —	negativ	—	—	—	0	—	R — G — M —	negativ
8	Jungfarre 149365	negativ	oral	—	—	—	0	—	R — G — M —	negativ	—	—	—	0	—	R — G — M —	negativ	—	—	0,5	0	derb	R — G — M —	negativ	—	—	—	0	—	R — G — M —	negativ

Tabelle 6

Kontrollbestand: staatlich anerkannt tuberkulosefrei.
Nicht mit apathogenen Mycobakterien vorbehandelt.

Lfd. Nr.	Geschlecht Ohrmarken-Nummer	1. Tuberkulinisierung am 4. 11. 53 abgelesen am 8. 11. 53							2. Tuberkulinisierung am 4. 12. 53 abgelesen am 8. 12. 53							3. Tuberkulinisierung am 4. 1. 54 abgelesen am 8. 1. 54						
		R-Differenz	G-Differenz	M-Differenz	Dolor R G M	Konsistenz der Impfstelle und sonstige Veränderungen	Beurteilung nach bundeseinheitlichem Schlüssel	Beurteilung nach Lauterbach'schem Schlüssel	R-Differenz	G-Differenz	M-Differenz	Dolor R G M	Konsistenz der Impfstelle und sonstige Veränderungen	Beurteilung nach bundeseinheitlichem Schlüssel	Beurteilung nach Lauterbach'schem Schlüssel	R-Differenz	G-Differenz	M-Differenz	Dolor R G M	Konsistenz der Impfstelle und sonstige Veränderungen	Beurteilung nach bundeseinheitlichem Schlüssel	Beurteilung nach Lauterbach'schem Schlüssel
1	Kuh 25415	—	1,3	0,2	G 1	G: derb	R — G ? M —	negativ	0,2	1,5	—	G 1	G: derb	R — G ? M —	negativ	—	2	—	G 1	G: derbweich	R — G + M —	negativ
2	Kuh 25416	0,5	—	0,5	0	—	R — G — M —	negativ	0,2	—	0,2	0	—	R — G — M —	negativ	0,3	—	—	0	—	R — G — M —	negativ
3	Kuh 25418	0,3	2	0,8	G 1	G: oedematös	R — G + M —	negativ	0,3	2,2	0,5	G 1	G: derbweich	R — G + M —	negativ	0	1,7	0,5	G 1	G: derb	R — G ? M —	negativ
4	Kuh 186618	0,5	2	0,5	G 1	G: derb	R — G + M —	negativ	0,5	1,8	—	G 1	G: derb	R — G + M —	negativ	—	1,7	0,2	G 1	G: derb	R — G + M —	negativ
5	Jungrind 186620	—	0,5	—	0	—	R — G — M —	negativ	—	0,5	—	0	—	R — G — M —	negativ	0,5	—	—	0	—	R — G — M —	negativ
6	Farren 186619	—	—	0,2	0	—	R — G — M —	negativ	—	0,3	—	0	—	R — G — M —	negativ	—	—	—	0	—	R — G — M —	negativ
	—																					
	—																					

Tabelle 7

Kontrollbestand: tuberkuloseverseucht.

Nicht mit apathogenen Mycobakterien vorbehandelt.

Lfd. Nr.	Geschlecht Ohrmarken-Nummer	1. Tuberkulinisierung mit R am 8. 10. 53 im Rahmen der LAG	2. Tuberkulinisierung am 5. 11. 53 abgelesen am 9. 11. 53			Dolor	Konsistenz der Impfstelle und sonstige Veränderungen	Beurteilung nach bundeseinheitlichem Schlüssel	Beurteilung nach Lauterbach'schem Schlüssel	3. Tuberkulinisierung am 6. 12. 53 abgelesen am 10. 12. 53			Dolor	Konsistenz der Impfstelle und sonstige Veränderungen	Beurteilung nach bundeseinheitlichem Schlüssel	Beurteilung nach Lauterbach'schem Schlüssel	4. Tuberkulinisierung am 3. 1. 54 abgelesen am 7. 1. 54			Dolor	Konsistenz der Impfstelle und sonstige Veränderungen	Beurteilung nach bundeseinheitlichem Schlüssel	Beurteilung nach Lauterbach'schem Schlüssel
			R-Differenz	G-Differenz	M-Differenz	R G M				R-Differenz	G-Differenz	M-Differenz	R G M				R-Differenz	G-Differenz	M-Differenz	R G M			
1	Kuh 9507	5	4,3	1,3	0,5	R1— G — M —	R: oedematös Nekrose G: derb	R + G — M —	R + positiv	3.5	4.5	1,0	R 2 G 1 M 0	R: teigig-Nekrose G: derbweich M: derb	R + G — M —	positiv	3.5	4,5	1,0	R 2 G 1 M 1	R: teigig G: oedematös M: derb	R + G + M —	positiv
2	Kuh 24165	4,5	3.5	0.5	—	R 2 G — M —	R: oedematös Nekrose G: derb	R + G — M —	R + positiv	3.5	1,0	—	R 2 G — M —	R: oedematös G: derb	R + G — M —	positiv	3.5	1,0	—	R 2 G — M —	R: oedematös Nekrose	R + G — M —	positiv
3	Kuh 24034	5	2,5	2,5	0,2	R 2 G 1 M —	R: oedematös G: derbweich	R + G + M —	R + positiv	3	1.5	—	R 1 G 1 M —	R: teigig G: derb	R + G ? M —	zweifel-haft	4.0	—	—	R 2 G — M —	R: oedematös Nekrose	R + G — M —	positiv
4	Kuh 24164	4	4	0.5	—	R 2 G — M —	R: teigig Nekrose G: derb	R + G — M —	R + positiv	4	—	—	R 2 G — M —	R: derbweich Nekrose	R + G — M —	positiv	4,0	—	—	R 2 G — M —	R: teigig	R + G — M —	positiv
5	Jungrind 9507/2	15,2	1,7	1,5	—	R 1 G 1 M —	R: oedematös G: derb	R ? G ? M —	R — negativ	3,5	—	0,2	R 2 G — M —	R: oedematös	R + G — M —	positiv	2.5	—	—	R 2 G — M —	R: derbweich	R + G — M —	positiv
6	Farren 9661/3	4	4.3	0.5	0,2	R 2 G — M —	—	R + G — M —	R + positiv	5	1,0	—	R 2 G — M —	R: Nekrose derb	R + G — M —	positiv	5,0	1,0	—	R 2 G 1 M —	R: Nekrose G: derb	R + G — M —	positiv
	—																						
	—																						

3. *Die Ergebnisse der Tuberkulinproben bei den nicht vorbehandelten Tieren*

In dem staatlich anerkannt tuberkulosefreien Rinderbestand reagierten alle Tiere auf Rindertuberkulin negativ. Bei 3 Tieren waren aber doch in 2 von den 3 Tuberkulinproben geringe Zunahmen der Hautdicken zu verzeichnen. Auf Geflügeltuberkulin reagierten 3 Tiere (= 50 %) mindestens bei einer Tuberberkulinprobe positiv. In diesen Fällen rief Mycoin auch meistens geringe Hautreaktionen hervor, die aber stets eindeutig im negativen Bereich blieben. Das Ergebnis der Simultanprobe ließ vermuten, daß in dem Bestande Infektionen mit Geflügeltuberkelbakterien vorgekommen waren. Eine Überprüfung des Hühnerbestandes durch Tuberkulinisierung mit Geflügeltuberkulin zeigte auch eine etwa 20%ige Verseuchung der Hühner mit Tuberkulose auf. Damit war die Ursache der Reaktionen auf Geflügeltuberkulin geklärt.

In dem *tuberkuloseverseuchten Rinderbestand* reagierten alle Tiere auf Rindertuberkulin positiv. Die gemessenen Reaktionswerte wiesen aber erhebliche Schwankungen auf. Während bei der 2. Tuberkulinprobe ein z. T. beträchtlicher Rückgang der Differenzwerte gegenüber den Werten bei der 1. Tuberkulinisierung eintrat, blieben die gemessenen Werte bei den 2 folgenden im Abstand von jeweils 4 Wochen vorgenommenen Tuberkulinproben fast konstant. Nur bei einem Tier (Nr. 5) sanken die Werte teilweise unter 3 mm ab. Bei allen anderen Tieren konnte eine Abschwächung der spezifischen Tuberkulinreaktionen im Sinne einer Desensibilisierung durch wiederholte Tuberkulinproben nicht beobachtet werden.

Auf *Geflügeltuberkulin* reagierte ein Tier bei den beiden letzten Tuberkulinproben positiv. Da in diesen Fällen aber auch die Hautwerte auf Rindertuberkulin deutlich über der 3 mm-Grenze lagen, war dieses Tier auch nach dem Lauterbach'schen Schlüssel als positiv zu beurteilen. Anders war es bei Tier Nr. 4, das bei der 1. Simultanprobe gleiche Zunahmen der Hautdicke auf Geflügeltuberkulin und Rindertuberkulin zeigte und deshalb nach Lauterbach als negativ beurteilt werden müßte. Erst das Ergebnis des 4. Simultantestes sprach eindeutig für das Vorliegen einer bovinen Infektion.

Absolut unregelmäßig, mit noch geringerer Tumorbildung, traten die *Mycoin*-Reaktionen auf. Sie kamen nur in ein Drittel der Fälle zustande, die Zunahme der Hautdicke betrug dabei nie mehr als 1,0 mm.

4. *Besprechung der Untersuchungsergebnisse*

Bei den mit apathogenen Mycobakterien vorbehandelten tuberkulosefreien Rindern sind bei 4 im Abstand von 4 Wochen durchgeführten simultanen Tuberkulinproben nur einzelne, unregelmäßige Hautreaktionen festgestellt worden. Diese Reaktionen traten mit der gleichen wechselnden Häufigkeit auf wie die Reaktionen in dem tuberkulosefreien Kontrollbestand. Bei den vorbehandelten Rindern trat auf Rindertuberkulin bei 2 Tieren (Nr. 1 und Nr. 7) je eine fragliche Reaktion und bei einem Tier (Nr. 2) eine positive Reaktion auf.

In allen diesen Fällen zeigten sich aber auch auf Geflügeltuberkulin Zunahmen in der Hautdicke, sodaß bei der Beurteilung nach Lauterbach die Reaktionen auf Rindertuberkulin alle als negativ angesprochen werden müssen. Bei Tier Nr. 2 lag auf Grund der Ergebnisse der Simultanproben Verdacht auf eine Infektion mit Geflügeltuberkelbakterien vor. Die deshalb vorgenommene Tuberkulinisierung der Hühner des Versuchsbestandes ergab eine 20%ige Verseuchung des Geflügels mit Reaktionstuberkulose. Bei einem getöteten Huhn konnte auch bei der Zerlegung Tuberkulose festgestellt werden. Da die Rinder des Versuchsbestandes in der gleichen Weise und mit der gleichen Bakterienmenge subkutan bzw. oral vorbehandelt worden waren, sind die wenigen, unregelmäßigen und ungleichmäßigen Hautreaktionen wahrscheinlich eher auf Infektionen mit Geflügeltuberkelbakterien zurückzuführen, als auf die Vorbehandlung mit den apathogenen Mycobakterien. Im Gegensatz zum Kleintierversuch, in dem z. T. eine geringe Steigerung der Hautempfindlichkeit auch im negativen Bereich der Tuberkulinproben beobachtet werden konnte, war bei den negativ reagierenden Rindern eine erhöhte Hautempfindlichkeit nicht feststellbar. Auf Grund dieser Tatsache und auf Grund der hohen Wahrscheinlichkeit von latenten Infektionen mit Geflügeltuberkelbakterien bei einzelnen Rindern des Versuchsbestandes, kann angenommen werden, daß die verabreichten Aufschwemmungen der apathogenen Mycobakterien keine Sensibilisierung der Haut gegenüber den verschiedenen Tuberkulinen hervorgerufen haben.

Bemerkenswert ist außerdem, daß das aus den apathogenen Mycobakterien hergestellte „Mycoin" bei keinem der vorbehandelten Tiere Hautreaktionen verursachte, die im Bereich zweifelhafter, geschweige denn positiver Werte lagen. Die Zunahme der Hautdicke betrug nie mehr als 0,6 mm. Solche Reaktionen wurden auch bei den nicht vorbehandelten tuberkulosefreien Tieren des Kontrollbestandes beobachtet. Auch daraus geht eindeutig hervor, daß die zur Vorbehandlung benutzten Phlei- und Lacticolastämme keine sensibilisierende Wirkung ausübten.

Die bei den nicht vorbehandelten aber tuberkulösen Kontrolltieren erzielten Ergebnisse der Simultanproben zeigen, daß durch die wiederholten, im Abstand von 4 Wochen vorgenommenen Tuberkulinproben im allgemeinen keine Beeinflussung der Hautreaktionen im Sinne einer Desensibilisierung eingetreten ist. Bei einigen Tieren sind zwar die Reaktionswerte nach der 1. Tuberkulinisierung etwas abgesunken, durch die 3 weiteren Tuberkulinproben wurde der Ausfall der Reaktionen aber dann nicht mehr beeinflußt. Wenn also bei den mit den apathogenen Keimen vorbehandelten Rindern tatsächlich eine Sensibilisierung erfolgt wäre, dann hätte sie sich, weil keine Abschwächung durch die wiederholten Proben bestand, auch zeigen müssen.

5. *Zusammenfassung der Ergebnisse*

a) Subkutan bzw. oral mit Mycobacterium phlei und Mycobacterium lacticola vorbehandelte Rinder reagierten bei intrakutanen Tuberkulinproben mit Rinder-

tuberkulin und Geflügeltuberkulin nach 4 Wochen i. d. R. negativ. Auch bei 3 weiteren, im Abstand von jeweils 4 Wochen vorgenommenen vergleichenden Tuberkulinproben traten keine fraglichen oder positiven Reaktionen auf, die auf die Vorbehandlung zurückgeführt werden konnten.

b) Alle vorbehandelten Rinder reagierten auf intrakutan verabreichtes „Mycoin" negativ. „Mycoin" war ein aus den zur Vorbehandlung verwendeten apathogenen Mycobakterienstämmen hergestelltes tuberkulinähnliches Kulturfiltrat.

c) Bei einigen Tieren (25 %) auftretende fragliche und schwach positive Hautreaktionen beim Simultantest mit Rinder- und Geflügeltuberkulin waren mit hoher Wahrscheinlichkeit durch Infektionen mit Geflügeltuberkelbakterien verursacht.

d) Aus diesen Befunden ergibt sich, daß apathogene Mycobakterien bei Rindern keine Veränderung der Hautsensibilität hervorrufen und daß deshalb bei intrakutanen Tuberkulinproben mit Rindertuberkulin i. d. R. keine unspezifischen Hautreaktionen ausgelöst werden.

VI. Schlußzusammenfassung

1. Tuberkulosefreie Meerschweinchen wurden 10 Tage lang mit großen Mengen frischer Kulturen von apathogenen Mycobakterien subkutan bzw. oral vorbehandelt. Wiederholte, nach dieser Vorbehandlung durchgeführte, intrakutane Tuberkulinproben mit 1:10 verdünntem Rindertuberkulin (Einheitstuberkulin) und Geflügeltuberkulin hatten folgende Ergebnisse:

a) die subkutane bzw. orale Verabreichung von *Mycobacterium phlei* verursachte nur eine geringe Steigerung der Hautempfindlichkeit. Lediglich bei Tuberkulinproben mit Geflügeltuberkulin kam es in 20 % der Fälle zu fraglichen bzw. positiven Hautreaktionen.

b) Die subkutane Verabreichung von *Mycobacterium lacticola* verursachte i. a. eine deutliche Steigerung der Hautempfindlichkeit. Auf Rindertuberkulin reagierten 40 % der Tiere fraglich und 20 % der Tiere positiv. Auf Geflügeltuberkulin reagierten 40 % der Tiere fraglich und 60 % der Tiere positiv. Oral vorbehandelte Tiere reagierten auf Rinder- und Geflügeltuberkulin stets negativ.

2. Rinder aus einem staatlich anerkannten tuberkulosefreien Bestand wurden im Laufe eines Monats mehrmals mit großen Mengen frischer Kulturen von apathogenen Mycobakterien (Mycobacterium phlei und Mycobacterium lacticola) subkutan bzw. oral vorbehandelt. 4 innerhalb von 3 Monaten vorgenommene intrakutane Tuberkulinproben mit Rindertuberkulin (Einheitstuberkulin), Geflügeltuberkulin und einem aus den apathogenen Stämmen hergestellten Kulturfiltrat („Mycoin") hatten folgende Ergebnisse:

a) Bei Simultanproben mit Rinder- und Geflügeltuberkulin traten keine fraglichen oder positiven Hautreaktionen auf, die auf die Vorbehandlung mit den apathogenen Mycobakterien zurückgeführt werden konnten.

b) Alle intrakutanen Proben mit „Mycoin" hatten ein negatives Ergebnis.

3. In den Untersuchungen ist es demnach gelungen, durch künstlich in großen Mengen verabreichte apathogene Mycobakterien bei Meerschweinchen u. U. eine Tuberkulinempfindlichkeit der Haut hervorzurufen. Bei Rindern konnte eine derartige Beeinflussung der Hautempfindlichkeit aber nicht festgestellt werden.

Auf Grund dieser Feststellung kann angenommen werden, daß bei intrakutanen Tuberkulinproben an gesunden Rindern die mit dem Futter stets aufgenommenen kleinen Mengen von apathogenen Mycobakterien i. d. R. keine unspezifischen Reaktionen verursachen.

VII. Schrifttum

Andres, J.: Schweiz. Arch. Tierhk. *17,* 737, 1950.

Bang, O.: zit. nach Meyn in Monh. Tierhk. *5,* 121, 1953.

Bergey's Manual of Determinative Bacteriology, Baltimore 1948.

Eichbaum, F.: Ergeb. d. Hyg. *14,* 82, 1933.

Emmenegger, P.: Beitrag zur bakteriologischen Diagnose der Rindertuberkulose. Vet. med. Diss. Bern 1948.

Fromm, G.: Schweiz. Arch. Tierhk. *17,* 695 (1950).

Fromm, G. und *E. Wiesmann:* Schweiz. Arch. Tierhk. *20,* 69, 1953.

Gandorfer, W.: Beitrag zur Differenzierung säurefester Saprophyten von bovinen Tuberkelbakterien mittels des Tierversuches. Vet. med. Diss. München 1953.

Gnädinger: Dtsch. tierärztl. Wschr. *1950,* 96.

Goetze, R.: Dtsch. tierärztl. Wschr. *1951,* 33 und 113.

Green, H. H.: zit. nach Meyn.

Hasler, E.: Moh. Tierhk. *1952,* 571.

Hedström: Bull. Off. Int. Epiz. *34,* 316, 1950.

Heidenreich, A.: Stört die Trächtigkeit und im Zusammenhang mit ihr die Milchleistung bei der Tuberkulinisierung von Rinderbeständen durch Beeinflussung der Reaktion insbesondere der Hautdickenzunahme bei der Intrakutanprobe? Vet. med. Diss. München 1952.

Jensen, K. A.: zit. nach Stöffler, H.

Koike, M.: Zschr. f. Hyg. *94,* 444, 1921.

Kuslys, A.: Vet. med. Diss. Bern *1952.*

Lange, B.: Dtsch. med. Wschr. *47,* 528, 1921; 48, 248, 1922.

Lauterbach, D.: Mon. Tierhk. Anh. Rindertb. *5,* 1, 1953.

Letterer: zit. nach Deist und Krauss: Die Tuberkulose, ihre Erkennung und Behandlung. Stuttgart 1951.

Mc. Fadyean, Y., Sheater, L. and Edwards, J. T.: Journ. Comp. Path. *25,* 217, 1912.

Meyn, A.: Monh. Tierhk. *5,* 17, 1953; *5,* 109, 1953; *5,* 121, 1953; Zbl. Bakter. I. Orig. *158,* 298, 1952.

Mitscherlich, E. und *U. Reuss:* Dtsch. tierärztl. Wschr. *1953;* 387.
Plum, N.: Verh. 13. Internat. Tierärztekongreß *1,* 391, 1939.
Roots, E. und *H. Haupt:* Dtsch. Tierärztl. Wschr. *1951,* 356.
Schaaf: Monh. Tierhk. *5,* 133, 1953.
Schaefer, H.: Parallergische Tuberkulinreaktion sowie Desensibilisierung. Vet. med. Diss. München *1952.*
Schliesser, Th.: Monh. Tierhk. *10,* 193, 1954.
Selbherr, H.: Tierärztl. Umschau, *1953,* 312.
Stöffler, H.: Zur Kenntnis der in der Milch vorkommenden apathogenen säurefesten Bakterien. Vet. med. Diss. München *1949.*
Tarshis, M. S. and *A. W. Frisch:* Reg. Zbl. Bakter. *151,* 439, 1953.
Thomann, H.: Schweiz. Arch. Tierhk. *1949,* 237.
Wenkle, W. C., Loomis, R. N. u. Jarboe, J. M.: Amer. Rev. Tub. *1948,* 385,

VIII. Lebenslauf

Am 24. Februar 1919 wurde ich, Hans Müller, als Sohn des Landwirts Gottlieb Müller in Bissingen an der Teck (Württemberg) geboren.

Ich besuchte das Realgymnasium in Kirchheim/Teck, wo ich im März 1937 die Reifeprüfung ablegte. Anschließend war ich bei der Wehrmacht.

Im WS 1942/43 widmete ich mich dem Studium der Tierheilkunde. Meine Studienzeit verbrachte ich in Hannover (WS 1942/43—SS 1944) und in Gießen (SS 1946—WS 1947/48).

Die tierärztliche Vorprüfung legte ich im Frühjahr 1944 in Hannover ab.

Die tierärztliche Prüfung bestand ich im Sommer 1948 in Gießen.

Seit Dezember 1949 bin ich als selbständiger praktizierender Tierarzt tätig in Heiningen/Kreis Göppingen.

Vorliegende Arbeit habe ich im Frühjahr 1953 begonnen und jetzt im Bakteriologischen Institut Warthausen abgeschlossen.

Am Schlusse meiner Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. Meyn, Direktor des Bakteriologischen Institut Warthausen, meinen verbindlichsten Dank aussprechen für die Überlassung des Themas und die jederzeit überaus freundliche und bereitwillige Unterstützung bei meiner Arbeit.

Auch danke ich Herrn Dr. Schliesser am Bakteriologischen Institut Warthausen für sein hilfsbereites Entgegenkommen und seine praktischen Hinweise.

Druck: Buchdruckerei C. Ziegler oHG., Neckarbischofsheim